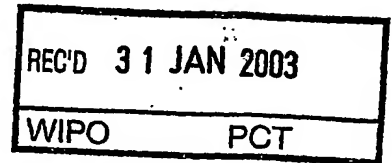


BUNDESREPUBLIK DEUTSCHLAND



Prioritätsbescheinigung über die Einreichung einer Patentanmeldung

Aktenzeichen: 101 64 139.7
Anmeldetag: 27. Dezember 2001
Anmelder/Inhaber: BAYER AKTIENGESELLSCHAFT,
Leverkusen/DE
Bezeichnung: 2-Heteroarylcarbonsäureamide
IPC: C 07 D, A 61 K

Die angehefteten Stücke sind eine richtige und genaue Wiedergabe der ursprünglichen Unterlagen dieser Patentanmeldung.

München, den 17. Oktober 2002
Deutsches Patent- und Markenamt
Der Präsident
Im Auftrag

PRIORITY DOCUMENT
SUBMITTED OR TRANSMITTED IN
COMPLIANCE WITH
RULE 17.1(a) OR (b)

Agurks

BEST AVAILABLE COPY

2-Heteroarylcarbonsäureamide

5 Die Erfindung betrifft neue 2-Heteroarylcarbonsäureamide, Verfahren zu ihrer Herstellung sowie ihre Verwendung zur Herstellung von Arzneimitteln zur Behandlung und/oder Prophylaxe von Krankheiten und zur Verbesserung der Wahrnehmung, Konzentrationsleistung, Lernleistung und/oder Gedächtnisleistung.

10 Nikotinische Acetylcholin-Rezeptoren (nAChR) bilden eine große Familie von Ionenkanälen, die durch den körpereigenen Botenstoff Acetylcholin aktiviert werden (Galzi and Changeux, *Neuropharmacol.* 1995, 34, 563-582). Ein funktioneller nAChR besteht aus fünf Untereinheiten, die unterschiedlich (bestimmte Kombinationen von α 1-9 und β 1-4, γ , δ , ϵ -Untereinheiten) oder identisch (α 7-9) sein können. Dies führt zur Bildung einer Vielfalt von Subtypen, die eine unterschiedliche

15 Verteilung in der Muskulatur, dem Nervensystem und anderen Organen zeigen (McGehee and Role, *Annu. Rev. Physiol.*, 1995, 57, 521-546). Aktivierung von nAChR führt zum Einstrom von Kationen in die Zelle und zur Stimulation von Nerven- oder Muskelzellen. Selektive Aktivierung einzelner nAChR-Subtypen beschränkt diese Stimulation auf die Zelltypen, die den entsprechenden Subtyp

20 besitzen und kann so unerwünschte Nebeneffekte wie z.B. die Stimulierung von nAChR in der Muskulatur vermeiden. Klinische Experimente mit Nikotin und Experimente in verschiedenen Tiermodellen weisen auf eine Rolle von zentralen nikotinischen Acetylcholin-Rezeptoren bei Lern- und Gedächtnisvorgängen hin (z.B. Rezvani and Levin, *Biol. Psychiatry* 2001, 49, 258-267). Nikotinische Acetyl-

25 cholinrezeptoren des α 7-Subtyps (α 7-nAChR) haben eine besonders hohe Konzentration in für Lernen und Gedächtnis wichtigen Hirnregionen, wie dem Hippocampus und dem cerebralen Cortex (Séguéla et al., *J. Neurosci.* 1993, 13, 596-604). Der α 7-nAChR besitzt eine besonders hohe Durchlässigkeit für Calcium-Ionen, erhöht glutamaterge Neurotransmission, beeinflusst das Wachstum von Neuriten und

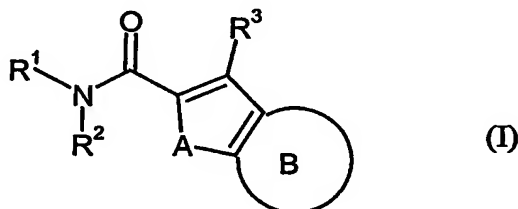
30 moduliert auf diese Weise die neuronale Plastizität (Broide and Leslie, *Mol. Neurobiol.* 1999, 20, 1-16).

Bestimmte N-(1-Aza-bicyclo[2.2.2]oct-3-yl)-heteroarylcarbonsäureamide zur Behandlung von u.a. Psychosen sind in der DE-A-37 24 059 beschrieben.

5 N-(Aza-bicycloalkyl)-heteroarylcarbonsäureamide, insbesondere N-(1-Aza-bicyclo[2.2.2]oct-4-yl)-benzothiophen-3-carbonsäureamide, werden in der WO 93/15073 bzw. in der EP-A-0 485 962 als Zwischenstufen für die Synthese von pharmazeutisch wirksamen Verbindungen offenbart.

10 Aus dem US-A-4,605,652 und der EP-A-0 372 335 sind beispielsweise N-(1-Aza-bicyclo[2.2.2]oct-3-yl)-thiophen-2-carbonsäureamid und seine gedächtnisverbessernde Wirkung bekannt.

Die vorliegende Erfindung betrifft Verbindungen der allgemeinen Formel (I),



in welcher

20 R¹ für 1-Aza-bicyclo[2.2.2]oct-3-yl steht,

R² für Wasserstoff oder (C₁-C₆)-Alkyl steht,

R³ für Wasserstoff, Halogen oder (C₁-C₆)-Alkyl steht,

25 A für O oder S steht,

und

5 der Ring B für Benzo, Pyrido, Pyrimido, Pyridazo oder Pyridazino, die gegebenenfalls durch Reste ausgewählt aus der Gruppe Wasserstoff, Halogen, Formyl, Carbamoyl, Cyano, Trifluormethyl, Trifluormethoxy, Nitro, Amino, Formamido, Acetamido, (C₁-C₆)-Alkyl, (C₁-C₆)-Alkoxy, (C₁-C₆)-Alkylthio und Benzo substituiert sind, steht.

10 Die erfindungsgemäßen Verbindungen können in stereoisomeren Formen, die sich entweder wie Bild und Spiegelbild (Enantiomere), oder die sich nicht wie Bild und Spiegelbild (Diastereomere) verhalten, existieren. Die Erfindung betrifft sowohl die Enantiomeren oder Diastereomeren oder deren jeweiligen Mischungen. Diese Mischungen der Enantiomere und Diastereomere lassen sich in bekannter Weise in die stereoisomer einheitlichen Bestandteile trennen.

15 Die erfindungsgemäßen Verbindungen können auch in Form ihrer Salze, Solvate oder Solvate der Salze vorliegen.

Als Salze sind im Rahmen der Erfindung physiologisch unbedenkliche Salze der erfindungsgemäßen Verbindungen bevorzugt.

20 Physiologisch unbedenkliche Salze der erfindungsgemäßen Verbindungen können Säureadditionssalze der Verbindungen mit Mineralsäuren, Carbonsäuren oder Sulfonsäuren sein. Besonders bevorzugt sind z.B. Salze mit Chlorwasserstoffsäure, Bromwasserstoffsäure, Schwefelsäure, Phosphorsäure, Methansulfonsäure, Ethansulfonsäure, Toluolsulfonsäure, Benzolsulfonsäure, Naphthalindisulfonsäure, Essigsäure, Propion-
25 säure, Milchsäure, Weinsäure, Zitronensäure, Fumarsäure, Maleinsäure oder Benzoesäure.

30 Als Salze können aber auch Salze mit üblichen Basen genannt werden, wie beispielsweise Alkalimetallsalze (z.B. Natrium- oder Kaliumsalze), Erdalkalisalze (z.B. Calcium- oder Magnesiumsalze) oder Ammoniumsalze, abgeleitet von Ammoniak oder organischen Aminen wie beispielsweise Diethylamin, Triethylamin, Ethyldiisopropyl-

amin, Prokain, Dibenzylamin, N-Methylmorpholin, Dihydroabiethylamin, 1-Ephenamin oder Methyl-piperidin.

5 Als Solvate werden im Rahmen der Erfindung solche Formen der Verbindungen bezeichnet, welche in festem oder flüssigem Zustand durch Koordination mit Lösungsmittelmolekülen einen Komplex bilden. Hydrate sind eine spezielle Form der Solvate, bei denen die Koordination mit Wasser erfolgt.

10 Im Rahmen der vorliegenden Erfindung haben die Substituenten im Allgemeinen die folgende Bedeutung:

15 (C₁-C₆)- und (C₁-C₄)-Alkoxy steht für einen geradkettigen oder verzweigten Alkoxyrest mit 1 bis 6 bzw. 1 bis 4 Kohlenstoffatomen. Bevorzugt ist ein geradkettiger oder verzweigter Alkoxyrest mit 1 bis 4, besonders bevorzugt mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen. Beispielsweise und vorzugsweise seien genannt: Methoxy, Ethoxy, n-Propoxy, Isopropoxy, tert.Butoxy, n-Pentoxy und n-Hexoxy.

20 (C₁-C₆)- und (C₁-C₄)-Alkyl stehen für einen geradkettigen oder verzweigten Alkylrest mit 1 bis 6 bzw. 1 bis 4 Kohlenstoffatomen. Bevorzugt ist ein geradkettiger oder verzweigter Alkylrest mit 1 bis 4, besonders bevorzugt mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen. Beispielsweise und vorzugsweise seien genannt: Methyl, Ethyl, n-Propyl, Isopropyl, tert.Butyl, n-Pentyl und n-Hexyl.

25 (C₁-C₆)-Alkylthio steht für einen geradkettigen oder verzweigten Alkylthioest mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen. Bevorzugt ist ein geradkettiger oder verzweigter Alkylthioest mit 1 bis 4, besonders bevorzugt mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen. Beispielsweise und vorzugsweise seien genannt: Methylthio, Ethylthio, n-Propylthio, Isopropylthio, tert.Butylthio, n-Pentylthio und n-Hexylthio.

30 Halogen steht für Fluor, Chlor, Brom und Jod. Bevorzugt sind Fluor, Chlor und Brom. Besonders bevorzugt sind Fluor und Chlor.

5 Wenn Reste in den erfindungsgemäßen Verbindungen gegebenenfalls substituiert sind, können die Reste, soweit nicht anders spezifiziert, ein- oder mehrfach gleich oder verschieden substituiert sein. Eine Substitution mit bis zu drei gleichen oder verschiedenen Substituenten ist bevorzugt.

Bevorzugt sind Verbindungen der allgemeinen Formel (I),

10 in welcher

R^1 für (3*R*)-1-Aza-bicyclo[2.2.2]oct-3-yl steht,

und R^2 , R^3 , A und der Ring B die oben angegebene Bedeutung haben.

15 Ebenfalls bevorzugt sind Verbindungen der allgemeinen Formel (I),

in welcher

20 R^2 für Wasserstoff oder Methyl steht,

und R^1 und R^3 , A und der Ring B die oben angegebene Bedeutung haben.

Besonders bevorzugt sind Verbindungen der allgemeinen Formel (I),

25 in welcher

R^2 für Wasserstoff steht,

und R^1 und R^3 , A und der Ring B die oben angegebene Bedeutung haben.

30

Ebenfalls bevorzugt sind Verbindungen der allgemeinen Formel (I),

in welcher

R^3 für Wasserstoff oder Methyl steht,

5

und R^1 und R^2 , A und der Ring B die oben angegebene Bedeutung haben.

Besonders bevorzugt sind Verbindungen der allgemeinen Formel (I),

10

in welcher

R^3 für Wasserstoff steht,

und R^1 und R^2 , A und der Ring B die oben angegebene Bedeutung haben.

15

Ebenfalls bevorzugt sind Verbindungen der allgemeinen Formel (I),

in welcher

20

A für S steht,

und R^1 , R^2 , R^3 und der Ring B die oben angegebene Bedeutung haben.

Ebenfalls bevorzugt sind Verbindungen der allgemeinen Formel (I),

25

in welcher

der Ring B für Benzo oder Pyrido steht, wobei Benzo und Pyrido gegebenenfalls
durch 1 bis 3 Reste ausgewählt aus der Gruppe Wasserstoff, Halogen, Cyano,
30 Trifluormethyl, Trifluormethoxy, Nitro, Amino, Formamido, Acetamido und
(C_1 - C_4)-Alkyl substituiert sind,

und R^1 , R^2 , R^3 und A die oben angegebene Bedeutung haben.

Besonders bevorzugt sind Verbindungen der allgemeinen Formel (I),

5

in welcher

der Ring B für Benzo steht, wobei Benzo gegebenenfalls durch 1 bis 3 Reste ausgewählt aus der Gruppe Wasserstoff, Halogen, Cyano, Trifluormethyl, Trifluormethoxy, Nitro, Amino, Formamido, Acetamido und (C_1 - C_4)-Alkyl substituiert ist,

10

und R^1 , R^2 , R^3 und A die oben angegebene Bedeutung haben.

15

Ganz besonders bevorzugt sind Kombinationen von zwei oder mehreren der oben genannten Vorzugsbereiche.

Ebenfalls ganz besonders bevorzugt sind Verbindungen der allgemeinen Formel (I),

20

in welcher

R^1 für (3*R*)-1-Aza-bicyclo[2.2.2]oct-3-yl steht,

R^2 und R^3 für Wasserstoff stehen,

25

A für S steht,

und

30

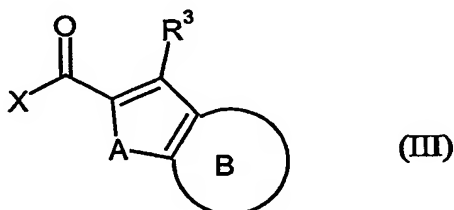
der Ring B für Benzo oder Pyrido steht, wobei Benzo und Pyrido gegebenenfalls durch 1 bis 3 Reste ausgewählt aus der Gruppe Wasserstoff, Halogen, Cyano,

Trifluormethyl, Trifluormethoxy, Nitro, Amino, Formamido, Acetamido und
(C₁-C₄)-Alkyl substituiert sind.

Die Erfindung betrifft weiterhin Verfahren zur Herstellung der Verbindungen der
5 Formel (I), dadurch gekennzeichnet, dass man Verbindungen der allgemeinen
Formel (II),



10 in welcher R¹ und R² die oben genannte Bedeutung haben,
mit einer Verbindung der allgemeinen Formel (III),



15 in welcher

R³, A und der Ring B die oben genannte Bedeutung haben, und

X für Hydroxy oder eine geeignete Abgangsgruppe steht,

20

in einem inerten Lösungsmittel gegebenenfalls in Gegenwart eines Kondensations-
mittels und gegebenenfalls in Gegenwart einer Base umgesetzt.

25

Wenn X eine Abgangsgruppe ist, sind Chloro, Mesyloxy und Isobutyloxycarbonyl-
oxy, besonders Chloro bevorzugt.

Inerte Lösungsmittel sind beispielsweise Halogenkohlenwasserstoffe wie Methylen-
chlorid, Trichlormethan, Tetrachlormethan, Trichlorethan, Tetrachlorethan, 1,2-Di-

chlorethan oder Trichlorethylen, Ether wie Diethylether, Methyl-tert.-butylether, Dioxan, Tetrahydrofuran, Glykoldimethylether oder Diethylenglykoldimethylether, Kohlenwasserstoffe wie Benzol, Xylol, Toluol, Hexan, Cyclohexan oder Erdölfraktionen, oder andere Lösungsmittel wie Nitromethan, Ethylacetat, Aceton, Dimethylformamid, Dimethylacetamid, 1,2-Dimethoxyethan, Dimethylsulfoxid, Acetonitril oder Pyridin, bevorzugt sind Tetrahydrofuran, Dimethylformamid oder Chloroform.

Kondensationsmittel sind beispielsweise Carbodiimide wie z.B. N,N'-Diethyl-, N,N',-Dipropyl-, N,N'-Diisopropyl-, N,N'-Dicyclohexylcarbodiimid, N-(3-Dimethylaminoisopropyl)-N'-ethylcarbodiimid-Hydrochlorid (EDC), N-Cyclohexylcarbodiimid-N'-propyloxymethyl-Polystyrol (PS-Carbodiimid) oder Carbonylverbindungen wie Carbonyldiimidazol, oder 1,2-Oxazoliumverbindungen wie 2-Ethyl-5-phenyl-1,2--oxazolium-3-sulfat oder 2-tert.-Butyl-5-methyl-isoxazolium-perchlorat, oder Acylaminoverbindungen wie 2-Ethoxy-1-ethoxycarbonyl-1,2-dihydrochinolin, oder Propanphosphonsäureanhydrid, oder Isobutylchloroformat, oder Bis-(2-oxo-3-oxazolidinyl)-phosphorylchlorid oder Benzotriazolyloxy-tri(dimethylamino)phosphoniumhexafluorophosphat, oder O-(Benzotriazol-1-yl)-N,N,N',N'-tetramethyluronium-hexafluorophosphat (HBTU), 2-(2-Oxo-1-(2H)-pyridyl)-1,1,3,3-tetramethyluroniumtetrafluoroborat (TPTU) oder O-(7-Azabenzotriazol-1-yl)-N,N,N',N'-tetramethyl-uroniumhexafluorophosphat (HATU) oder Benzotriazol-1-yloxytris(dimethylamino)-phosphoniumhexafluorophosphat (BOP), oder Mischungen aus diesen.

Gegebenenfalls kann es vorteilhaft sein, diese Kondensationsmittel in Gegenwart eines Hilfsnucleophils wie z.B. 1-Hydroxybenzotriazol (HOBt) zu verwenden.

Basen sind beispielsweise Alkalicarbonat, wie z.B. Natrium- oder Kaliumcarbonat, oder -hydrogencarbonat, oder organische Basen wie Trialkylamine z.B. Triethylamin, N-Methylmorpholin, N-Methylpiperidin, 4-Dimethylaminopyridin oder Diisopropylethylamin.

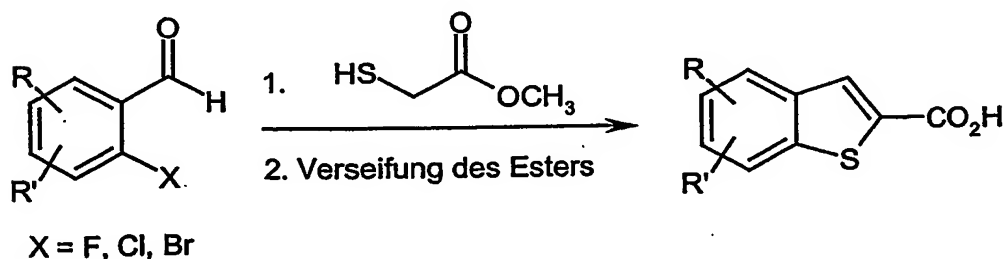
Besonders bevorzugt ist die Kombination von N-(3-Dimethylaminoisopropyl)-N'-ethylcarbodiimid-Hydrochlorid (EDC) und 1-Hydroxybenztriazol (HOBt) in Dimethylformamid.

- 5 Vorzugsweise wird das erfindungsgemäße Verfahren in einem Temperaturbereich von Raumtemperatur bis 50°C bei Normaldruck durchgeführt.

Die Verbindungen der allgemeinen Formeln (II) und (III) sind bekannt oder lassen sich nach bekannten Verfahren aus den entsprechenden Edukten synthetisieren (vgl. 10 z.B. „Comprehensive Heterocyclic Chemistry“, Katritzki et al., Hrsg.; Elsevier, 1996).

So können beispielsweise substituierte Benzothiophen-2-carbonsäuren aus entsprechend substituierten 2-Halogenbenzaldehyden durch Reaktion mit Mercaptoessigsäuremethylester (siehe z.B. A. J. Bridges, A. Lee, E. C. Maduakor, Schwartz, *Tetrahedron Lett.* 1992, 33, 7499) und anschließender Verseifung des Esters erhalten werden (Syntheschema 1).

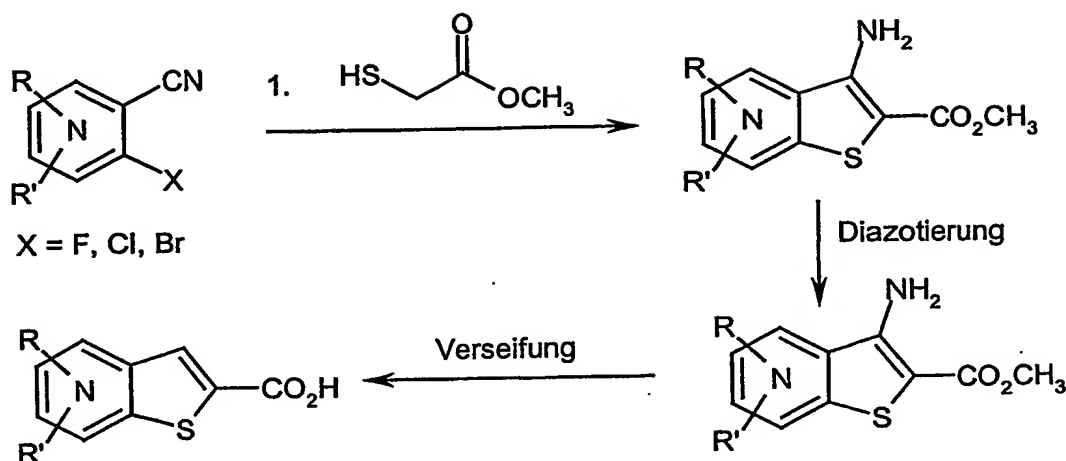
Syntheschema 1:



Zur Synthese der entsprechenden Pyrido-Derivate ist ausgehend von 2-Halogenbenzonitrilen eine Reaktion mit Mercaptoessigsäuremethylester zu den 3-Aminobenzothiophen-2-carbonsäureestern möglich (Syntheschema 2). Die Aminofunktion kann durch Diazotierung entfernt werden. Schließlich wird der Ester zur Zielverbindung verseift.

20

Syntheschema 2:



Substituierte Benzofuran-2-carbonsäuren sind z. B. gemäß (D. Bogdal, M. Warzala, *Tetrahedron*, 2000, 56, 8769) zugänglich.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen der allgemeinen Formel (I) eignen sich zur Verwendung als Arzneimittel zur Behandlung und/oder Prophylaxe von Krankheiten bei Menschen und/oder Tieren.

5

Die erfindungsgemäßen Verbindungen zeigen ein nicht vorhersehbares, wertvolles pharmakologisches Wirkspektrum.

Sie zeichnen sich als Liganden, insbesondere Agonisten am $\alpha 7$ -nAChR aus.

10

Die erfindungsgemäßen Verbindungen können aufgrund ihrer pharmakologischen Eigenschaften allein oder in Kombination mit anderen Arzneimitteln zur Behandlung und/oder Prävention von kognitiven Störungen, insbesondere der Alzheimerschen Krankheit eingesetzt werden. Wegen ihrer selektiven Wirkung als $\alpha 7$ -nAChR Agonisten eignen sich die erfindungsgemäßen Verbindungen besonders zur Verbesserung der Wahrnehmung, Konzentrationsleistung, Lernleistung, oder

15

- Gedächtnisleistung insbesondere nach kognitiven Störungen, wie sie beispielsweise bei Situationen/Krankheiten/Syndromen auftreten wie „Mild cognitive impairment“, Altersassoziierte Lern- und Gedächtnisstörungen, Altersassoziierte Gedächtnisverluste, Vaskuläre Demenz, Schädel-Hirn-Trauma, Schlaganfall, Demenz, die nach
- 5 Schlaganfällen auftritt („post stroke dementia“), post-traumatisches Schädel Hirn Trauma, allgemeine Konzentrationsstörungen, Konzentrationsstörungen in Kindern mit Lern- und Gedächtnisproblemen, Attention Deficit Hyperactivity Disorder, Alzheimersche Krankheit, Vaskuläre Demenz, Demenz mit Lewy-Körperchen, Demenz mit Degeneration der Frontallappen einschließlich des Pick's Syndroms,
- 10 Parkinsonsche Krankheit, Progressive nuclear palsy, Demenz mit corticobasaler Degeneration, Amyotrophe Lateralsklerose (ALS), Huntingtonsche Krankheit, Multiple Sklerose, Thalamische Degeneration, Creutzfeld-Jacob-Demenz, HIV-Demenz, Schizophrenie, Schizophrenie mit Demenz oder Korsakoff-Psychose.
- 15 Die erfindungsgemäßen Verbindungen können allein oder in Kombination mit anderen Arzneimitteln eingesetzt werden zur Prophylaxe und Behandlung von akuten und/oder chronischen Schmerzen (für eine Klassifizierung siehe "Classification of Chronic Pain, Descriptions of Chronic Pain Syndromes and Definitions of Pain Terms", 2. Aufl., Meskey und Begduk, Hrsg.; IASP-Press, Seattle, 1994), insbesondere zur Behandlung
- 20 von Krebs-induzierten Schmerzen und chronischen neuropathischen Schmerzen, wie zum Beispiel, bei diabetischer Neuropathie, postherpetischer Neuralgie, peripheren Nervenbeschädigungen, zentralem Schmerz (beispielsweise als Folge von cerebraler Ischämie) und trigeminaler Neuralgie, und anderen chronischen Schmerzen, wie zum Beispiel Lumbago, Rückenschmerz (low back pain) oder rheumatischen Schmerzen.
- 25 Daneben eignen sich diese Substanzen auch zur Therapie von primär akuten Schmerzen jeglicher Genese und von daraus resultierenden sekundären Schmerzzuständen, sowie zur Therapie chronifizierter, ehemals akuter Schmerzzustände.

- Die *in vitro*-Wirkung der erfindungsgemäßen Verbindungen kann in folgenden
- 30 Assays gezeigt werden:

1. Bestimmung der Affinität von Testsubstanzen für $\alpha 7$ -nAChR durch Inhibition von [3 H]Methyllycaconitine-Bindung an Rattenhirnmembranen

Der [3 H]-Methyllycaconitine Bindungstest ist eine Modifikation der von Davies et al.
5 (Neuropharmacol. 1999, 38, 679-690) beschriebenen Methode.

10 Rattenhirngewebe (Hippocampus oder Gesamthirn) wird in Homogenisierungspuffer (10 % w/v) (0.32 M Sucrose, 1 mM EDTA, 0.1 mM Phenylmethylsulfonyl fluorid (PMSF), 0.01 % (w/v) NaN₃, pH 7.4, 4°C) bei 600 rpm in einem Glashomogenisator homogenisiert. Das Homogenat wird zentrifugiert (1000 x g, 4°C, 10 min) und der Überstand wird abgenommen. Das Pellet wird erneut suspendiert (20 % w/v) und zentrifugiert (1000 x g, 4°C, 10 min). Die beiden Überstände werden vereinigt und zentrifugiert (15.000 x g, 4°C, 30 min). Dieses Pellet wird als P2 Fraktion bezeichnet.

15 Das P2-Pellet wird zweimal mit Bindungspuffer gewaschen (50 mM Tris-HCl, 1 mM MgCl₂, 120 mM NaCl, 5 mM KCl, 2 mM CaCl₂, pH 7.4) und zentrifugiert (15.000 x g, 4°C, 30 min).

20 Die P2 Membranen werden in Bindungspuffer resuspendiert und in einem Volumen von 250 µl (Membranproteinmenge 0.1 - 0.5 mg) für 2.5 h bei 21°C inkubiert in der Gegenwart von 1-5 nM [3 H]-Methyllycaconitine, 0.1 % (w/v) BSA (bovines Serumalbumin) und verschiedenen Konzentrationen der Testsubstanz. Die unspezifische Bindung wird bestimmt durch Inkubation in der Gegenwart von 1 µM α -Bungarotoxin oder 100 µM nicotine oder 10 µM MLA (Methyllycaconitine).
25

Die Inkubation wird beendet durch Zugabe von 4 ml PBS (20 mM Na₂HPO₄, 5 mM KH₂PO₄, 150 mM NaCl, pH 7.4, 4°C) und Filtration durch Typ A/E glass fibre filters (Gelman Sciences), die vorher 3 h in 0.3 % (v/v) Polyethyleneimine (PEI) eingelegt
30 waren. Die Filter werden zweimal mit 4 ml PBS (4°C) gewaschen und die gebundene Radioaktivität durch Szintillationsmessung bestimmt. Alle Tests werden in

Dreifachbestimmungen durchgeführt. Aus dem IC_{50} -Wert der Verbindungen (Konzentration der Testsubstanz, bei der 50 % des am Rezeptor gebundenen Liganden verdrängt werden), der Dissoziationskonstante K_D und der Konzentration L von [3H]Methyllycaconitine wurde die Dissoziationskonstante der Testsubstanz K_i bestimmt ($K_i = IC_{50} / (1 + L/K_D)$).

Anstelle von [3H]-Methyllycaconitine können auch andere $\alpha 7$ -nAChR-selektive Radioliganden wie z.B. [^{125}I]- α -Bungarotoxin oder unselektive nAChR-Radioliganden gemeinsam mit Inhibitoren anderer nAChR eingesetzt werden.

Die Eignung der erfindungsgemäßen Verbindungen zur Behandlung von kognitiven Störungen kann in folgenden Tiermodellen gezeigt werden:

2. Objekt-Wiedererkennungstest

Der Objekt-Wiedererkennungstest ist ein Gedächtnistest. Er misst die Fähigkeit von Ratten (und Mäusen), zwischen bekannten und unbekannten Objekten zu unterscheiden.

Der Test wird wie beschrieben durchgeführt (Blokland et al. *NeuroReport* 1998, 9, 4205-4208; Ennaceur, A., Delacour, J., *Behav. Brain Res.* 1988, 31, 47-59; Ennaceur, A., Meliani, K., *Psychopharmacology* 1992, 109, 321-330; Prickaerts, et al. *Eur. J. Pharmacol.* 1997, 337, 125-136).

In einem ersten Durchgang wird eine Ratte in einer ansonsten leeren größeren Beobachtungsarena mit zwei identischen Objekten konfrontiert. Die Ratte wird beide Objekte ausgiebig untersuchen, d.h. beschnüffeln und berühren. In einem zweiten Durchgang, nach einer Wartezeit von 24 Stunden, wird die Ratte erneut in die Beobachtungsarena gesetzt. Nun ist eines der bekannten Objekte durch ein neues, unbekanntes Objekt ersetzt. Wenn eine Ratte das bekannte Objekt wiedererkennt, wird sie vor allem das unbekannte Objekt untersuchen. Nach 24 Stunden hat eine

Ratte jedoch normalerweise vergessen, welches Objekt sie bereits im ersten Durchgang untersucht hat, und wird daher beide Objekte gleichstark inspizieren. Die Gabe einer Substanz mit lern- und gedächtnisverbessernder Wirkung wird dazu führen, dass eine Ratte das bereits 24 Stunden vorher, im ersten Durchgang, gesehene Objekt als bekannt wiedererkennt. Sie wird das neue, unbekannte Objekt ausführlicher untersuchen als das bereits bekannte. Diese Gedächtnisleistung wird in einem Diskriminationsindex ausgedrückt. Ein Diskriminationsindex von Null bedeutet, dass die Ratte beide Objekte, das alte und das neue, gleichlang untersucht; d.h. sie hat das alte Objekt nicht wiedererkannt und reagiert auf beide Objekte als wären sie unbekannt und neu. Ein Diskriminationsindex größer Null bedeutet, dass die Ratte das neue Objekt länger inspiziert als das alte; d.h. die Ratte hat das alte Objekt wiedererkannt.

3. Sozialer Wiedererkennungstest:

Der Soziale Wiedererkennungstest ist ein Test zur Prüfung der lern- oder gedächtnisverbessernden Wirkung von Testsubstanzen.

Erwachsene Ratten, die in Gruppen gehalten werden, werden 30 Minuten vor Testbeginn einzeln in Testkäfige gesetzt. Vier Minuten vor Testbeginn wird das Testtier in eine Beobachtungsbox gebracht. Nach dieser Adaptationszeit wird ein juveniles Tier zu dem Testtier gesetzt und 2 Minuten lang die totale Zeit gemessen, die das adulte Tier das Junge investigiert (Trial 1). Gemessen werden alle deutlich auf das Jungtier gerichteten Verhaltensweisen, d.h. ano-genitale Inspektion, Verfolgen sowie Fellpflege, bei denen das Alttier einen Abstand von höchstens 1 cm zu dem Jungtier hat. Danach wird das Juvenile herausgenommen und das Adulte in seinem Testkäfig belassen (bei 24 Stunden Retention wird das Tier in seinen Heimkäfig zurückgesetzt). Vor oder nach dem ersten Test wird das Versuchstier mit Substanz behandelt. Je nach Zeitpunkt der Substanzgabe wird das Erlernen oder das Speichern der Information über das Jungtier durch die Substanz beeinflusst. Nach einem festgelegten Zeitraum (Retention) wird der Test wiederholt (Trial 2). Je größer die

Differenz zwischen den in Trial 1 und 2 ermittelten Investigationszeiten, desto besser hat sich das adulte Tier an das Jungtier erinnert

5 Die erfindungsgemäßen Verbindungen der allgemeinen Formel (I) eignen sich zur Verwendung als Arzneimittel für Menschen und Tiere.

10 Zur vorliegenden Erfindung gehören auch pharmazeutische Zubereitungen, die neben inerten, nicht-toxischen, pharmazeutisch geeigneten Hilfs- und Trägerstoffen eine oder mehrere Verbindungen der allgemeinen Formel (I) enthalten, oder die aus einem oder mehreren Verbindungen der Formel (I) bestehen, sowie Verfahren zur Herstellung dieser Zubereitungen.

15 Die Verbindungen der Formel (I) sollen in diesen Zubereitungen in einer Konzentration von 0,1 bis 99,5 Gew.-%, bevorzugt von 0,5 bis 95 Gew.-% der Gesamtmischung vorhanden sein.

Neben den Verbindungen der Formel (I) können die pharmazeutischen Zubereitungen auch andere pharmazeutische Wirkstoffe enthalten.

20 Die oben aufgeführten pharmazeutischen Zubereitungen können in üblicher Weise nach bekannten Methoden hergestellt werden, beispielsweise mit dem oder den Hilfs- oder Trägerstoffen.

25 Die neuen Wirkstoffe können in bekannter Weise in die üblichen Formulierungen überführt werden, wie Tabletten, Dragees, Pillen, Granulate, Aerosole, Sirupe, Emulsionen, Suspensionen und Lösungen, unter Verwendung inerter, nicht toxischer, pharmazeutisch geeigneter Trägerstoffe oder Lösungsmittel. Hierbei soll die therapeutisch wirksame Verbindung jeweils in einer Konzentration von etwa 0,5 bis 90 Gew.-% der Gesamtmischung vorhanden sein, d.h. in Mengen, die ausreichend
30 sind, um den angegebenen Dosierungsspielraum zu erreichen.

Die Formulierungen werden beispielsweise hergestellt durch Verstrecken der Wirkstoffe mit Lösungsmitteln und/oder Trägerstoffen, gegebenenfalls unter Verwendung von Emulgiermitteln und/oder Dispergiertmitteln, wobei z.B. im Fall der Benutzung von Wasser als Verdünnungsmittel gegebenenfalls organische Lösungsmittel als Hilfs-
5 lösungsmittel verwendet werden können.

Die Applikation erfolgt in üblicher Weise, vorzugsweise oral, transdermal oder parenteral, insbesondere perlingual oder intravenös. Sie kann aber auch durch Inhalation über Mund oder Nase, beispielsweise mit Hilfe eines Sprays erfolgen, oder topisch
10 über die Haut.

Im Allgemeinen hat es sich als vorteilhaft erwiesen, Mengen von etwa 0,001 bis 10 mg/kg, bei oraler Anwendung vorzugsweise etwa 0,005 bis 3 mg/kg Körpergewicht zur Erzielung wirksamer Ergebnisse zu verabreichen.

15

Trotzdem kann es gegebenenfalls erforderlich sein, von den genannten Mengen abzuweichen, und zwar in Abhängigkeit vom Körpergewicht bzw. der Art des Applikationsweges, vom individuellen Verhalten gegenüber dem Medikament, der Art von dessen Formulierung und dem Zeitpunkt bzw. Intervall, zu welchen die Verabreichung erfolgt. So kann es in einigen Fällen ausreichend sein, mit weniger als der vorgenannten
20 Mindestmenge auszukommen, während in anderen Fällen die genannte obere Grenze überschritten werden muss. Im Falle der Applikation größerer Mengen kann es empfehlenswert sein, diese in mehreren Einzelgaben über den Tag zu verteilen.

Abkürzungen:

DCI	direkte chemische Ionisation (bei MS)
DMF	<i>N,N</i> -Dimethylformamid
DMSO	Dimethylsulfoxid
ESI	Elektrospray-Ionisation (bei MS)
HATU	<i>O</i> -(7-Azabenzotriazol-1-yl)- <i>N,N,N',N'</i> -tetramethyluronium-Hexafluorophosphat
HOBt	1-Hydroxy-1H-benzotriazol x H ₂ O
HPLC	Hochdruck-, Hochleistungsflüssigchromatographie
LC-MS	Flüssigchromatographie-gekoppelte Massenspektroskopie
MS	Massenspektroskopie
NMR	Kernresonanzspektroskopie
RT	Raumtemperatur
R _t	Retentionszeit (bei HPLC)
TBTU	<i>O</i> -(Benzotriazol-1-yl)- <i>N,N,N',N'</i> -tetramethyluronium-Tetrafluoroborat
THF	Tetrahydrofuran

LC-MS Methode A:

Gerätetyp MS: Micromass Quattro LCZ
Ionisierung: ESI positiv
Gerätetyp HPLC: HP 1100
UV-Detektor DAD: 208-400 nm
Ofentemp.: 40°C
Säule: Symmetry C 18
50 mm x 2.1 mm; 3.5 µm

Gradient:	Zeit (min)	A: %	B: %	Fluss (ml/min)
	0.00	10.0	90.0	0.50
	4.00	90.0	10.0	0.50
	6.00	90.0	10.0	0.50
	6.10	10.0	90.0	1.00
	7.50	10.0	90.0	0.50

A: Acetonitril + 0.1% Ameisensäure

B: Wasser + 0.1% Ameisensäure

LC-MS Methode B:

Gerätetyp MS: Finnigan MAT 900S

Ionisierung: ESI positiv

Gerätetyp HPLC: TSP: P4000, AS3000, UV3000HR

UV-Detektor 3000HR: 210 nm

Ofentemp.: 70°C

Säule: Symmetry C 18 150 mm x 2.1 mm; 5 µm

Lieferfirma: Waters

Gradient: Zeit (min) A: % B: % C: % Fluss (ml/min)

0	2	49	49	0.9
2.5	95	2.5	2.5	1.2
5	95	2.5	2.5	1.2
5.5	2	49	49	1.2
6.5	2	49	49	1.2
7	2	49	49	0.9

A: Acetonitril

B: Wasser + 0.6 g/l 35%-ige Salzsäure

C: Wasser

LC-MS Methode C:

Gerätetyp MS: Micromass Platform LCZ
 Ionisierung: ESI positiv
 Gerätetyp HPLC: HP 1100
 UV-Detektor DAD: 208-400 nm
 Ofentemp.: 40°C

Säule: Symmetry C 18
 50 mm x 2.1 mm; 3.5 µm

Gradient:	Zeit (min)	A: %	B: %	Fluss (ml/min)
	0.00	10.0	90.0	0.50
	4.00	90.0	10.0	0.50
	6.00	90.0	10.0	0.50
	6.10	10.0	90.0	1.00
	7.50	10.0	90.0	0.50

A: Acetonitril + 0.1% Ameisensäure

B: Wasser + 0.1% Ameisensäure

5

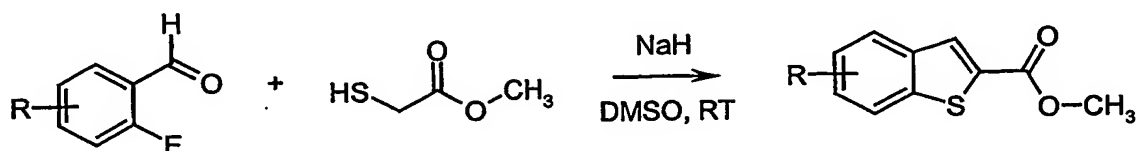
HPLC-Methode D:

Säule: Kromasil C18 60*2; L-R Temperatur: 30°C; Fluss = 0.75 ml/min; Eluent: A = 0.005 M HClO₄, B = Acetonitril; Gradient: → 0.5 min 98% A → 4.5 min 10% A → 6.5 min 10% A

Ausgangsverbindungen:

Allgemeines Reaktionsschema für die Synthese von 1-Benzothiophen-2-carbonsäuremethylestern:

5

Allgemeine Arbeitsvorschrift für die Synthese von 1-Benzothiophen-2-carbonsäuremethylestern:

10

Unter einer Argonatmosphäre werden 1.5 Äquivalente Natriumhydrid (60%-ig) in absolutem DMSO (0.60-1.26 molare Suspension) vorgelegt. Bei Raumtemperatur werden langsam 1.1 Äquivalente Mercaptoessigsäuremethylester zur Reaktionsmischung hinzuge tropft und man lässt bis zur Beendigung der Wasserstoffentwicklung (ca. 15 min.) bei Raumtemperatur rühren. 1.0 Äquivalente des

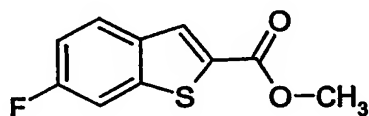
15

entsprechenden Benzaldehydes werden in absolutem DMSO gelöst (1.60-3.36 molare Lösung) und bei Raumtemperatur zur Reaktionsmischung gegeben. Die Reaktionsmischung wird bis zur Beendigung der Reaktion (ca. 5-10 min.) gerührt und anschließend in Eiswasser gegossen. Der entstandene Niederschlag wird abgesaugt, über Nacht im Vakuum bei 40°C getrocknet und als Rohprodukt weiter umgesetzt.

20

Beispiel 1A

6-Fluor-1-benzothiophen-2-carbonsäuremethylester



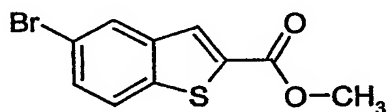
25

Ausgehend von 2.00 g (14.07 mmol) 2,4-Difluorbenzaldehyd werden mit 0.84 g (21.11 mmol) Natriumhydrid (60%-ig) und 1.64 g (15.48 mmol) Mercaptoessigsäuremethylester 1.99 g des gewünschten Produktes erhalten. Es wird in einer Reinheit erhalten, die eine weitere Umsetzung ermöglicht, und wird ohne weitere Aufreinigung umgesetzt.

MS (EIpos): $m/z = 210$ (M)⁺.

Beispiel 2A

5-Brom-1-benzothiophen-2-carbonsäuremethylester



Ausgehend von 1.62 g (8.00 mmol) 5-Brom-2-fluorbenzaldehyd werden mit 0.48 g (12.00 mmol) Natriumhydrid (60%-ig) und 0.93 g (8.80 mmol) Mercapto-essigsäuremethylester 1.53 g (71% d.Th.) des gewünschten Produktes erhalten.

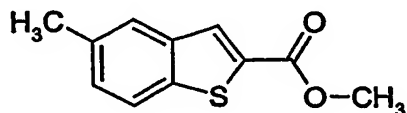
LC-MS (Methode A): $R_t = 4.80$ min.

MS (EIpos): $m/z = 272$ (M)⁺

¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃): $\delta = 8.07$ -7.92 (m, 2H), 7.78-7.66 (m, 1H), 7.59-7.48 (m, 1H), 3.95 (s, 3H).

Beispiel 3A

5-Methyl-1-benzothiophen-2-carbonsäuremethylester



Ausgehend von 2.32 g (16.78 mmol) 2-Fluor-5-methylbenzaldehyd werden mit 1.01 g (25.17 mmol) Natriumhydrid (60%-ig) und 1.96 g (18.46 mmol) Mercapto-essigsäuremethylester 1.96 g (57% d.Th.) des gewünschten Produktes erhalten.

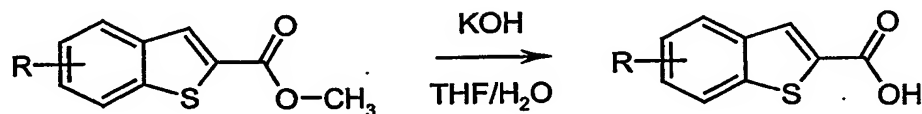
LC-MS (Methode C): $R_t = 4.68$ min.

MS (EIpos): $m/z = 206$ (M)⁺

¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃): $\delta = 7.99$ (s, 1H), 7.79-7.64 (m, 2H), 7.34-7.23 (m, 1H), 3.94 (s, 3H).

5

Allgemeines Reaktionsschema für die Synthese von 1-Benzothiophen-2-carbonsäuren:



10

Allgemeine Arbeitsvorschrift für die Synthese von 1-Benzothiophen-2-carbonsäuren:

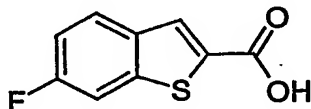
Der entsprechende 1-Benzothiophen-2-carbonsäuremethylester wird mit einer Mischung aus gleichen Teilen THF und 2 N Kaliumhydroxid-Lösung versetzt (0.28-0.47 M Lösung). Man lässt die Reaktionsmischung bei Raumtemperatur über Nacht rühren. Im Vakuum wird das THF entfernt und die wässrige Reaktionsmischung mit konzentrierter Salzsäure sauer gestellt. Der entstandene Niederschlag wird abgesaugt und im Vakuum bei 40°C getrocknet.

15

Beispiel 4A

6-Fluor-1-benzothiophen-2-carbonsäure

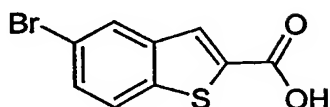
20



25

Ausgehend von 1.99 g (9.46 mmol) 6-Fluor-1-benzothiophen-2-carbonsäuremethylester werden 1.43 g des gewünschten Produktes erhalten. Es wird in einer Reinheit erhalten, die eine weitere Umsetzung ermöglicht, und wird ohne weitere Aufreinigung umgesetzt.

MS (EIpos): $m/z = 196$ (M)⁺.

Beispiel 5A**5-Brom-1-benzothiophen-2-carbonsäure**

5

Ausgehend von 1.53 g (5.64 mmol) 5-Brom-1-benzothiophen-2-carbonsäure-methylester werden 1.31 g (90% d.Th.) des gewünschten Produktes erhalten.

HPLC (Methode D): $R_t = 4.50$ min.

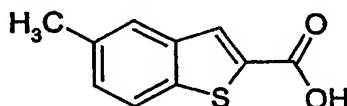
10

MS (ESI^{neg}): $m/z = 255$ (M-H)⁻

¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃): $\delta = 8.01$ (d, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.74 (d, 1H), 7.53 (dd, 1H).

Beispiel 6A

15

5-Methyl-1-benzothiophen-2-carbonsäure

20

Ausgehend von 1.96 g (9.49 mmol) 5-Methyl-1-benzothiophen-2-carbonsäure-methylester werden 1.46 g (80% d.Th.) des gewünschten Produktes erhalten.

HPLC (Methode D): $R_t = 4.38$ min.

MS (DCI): $m/z = 210$ (M+NH₄)⁺

¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃): $\delta = 8.09$ (s, 1H), 7.65-7.83 (m, 2H), 7.39-7.29 (m, 1H), 2.49 (s, 3H).

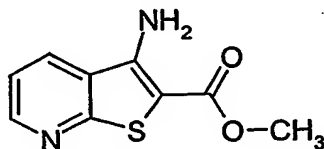
25

Allgemeine Arbeitsvorschrift für die Synthese von 3-Aminothienopyridin-2-carbonsäuremethylestern:

5 1.0 Äquivalente des entsprechenden Pyridin-Derivats werden in absolutem DMSO (0.93-0.96 M Lösung) gelöst und mit 2 Äquivalenten Triethylamin versetzt. Nach Zugabe von 1 Äquivalent Mercaptoessigsäuremethylester wird die Reaktionsmischung über Nacht bei 60°C gerührt. Die Reaktionsmischung wird in Eiswasser gegossen und darin verrührt. Der ausgefallene Feststoff wird abgesaugt und gegebenenfalls säulenchromatographisch gereinigt (Kieselgel 60, Laufmittel Toluol / Essigsäureethylester 20:1 bis 5:1).

Beispiel 7A

3-Aminothieno[2,3-b]pyridin-2-carbonsäuremethylester

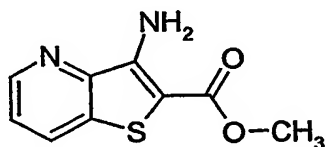


15 Ausgehend von 0.92 g (6.51 mmol) 2-Chlornicotinsäurenitril werden mit 1.37 g (13.53 mmol) Triethylamin und 0.72 g (6.77 mmol) Mercaptoessigsäuremethylester 0.22 g (16% d.Th.) des gewünschten Produktes erhalten.

HPLC (Methode D): $R_t = 3.56$ min.

20 MS (ESIpos): $m/z = 209$ ($M+H$)⁺

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): $\delta = 8.76$ -8.62 (m, 1H), 7.99-7.87 (m, 1H), 7.37-7.28 (m, 1H), 5.91 (br. s, 2H), 3.91 (s, 3H).

Beispiel 8A**3-Aminothieno[3,2-b]pyridin-2-carbonsäuremethylester**

5

Ausgehend von 2.00 g (14.43 mmol) 2-Chlor-2-pyridincarbonitril werden mit 3.03 g (30.02 mmol) Triethylamin und 1.59 g (15.01 mmol) Mercaptoessigsäuremethylester 2.47 g (81% d.Th.) des gewünschten Produktes erhalten.

LC-MS (Methode A): $R_t = 3.4$ min.

10

MS (ESIpos): $m/z = 209$ ($M+H$)⁺

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): $\delta = 8.67$ -8.58 (m, 1H), 8.10-8.01 (m, 1H), 7.42-7.33 (m, 1H), 6.22 (br. s, 2H), 3.92 (s, 3H).

Allgemeine Arbeitsvorschrift für die Synthese von Thienopyridin-2-carbonsäuremethylestern:

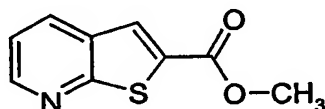
15

1.0 Äquivalente des entsprechenden 3-Aminothienopyridin-2-carbonsäuremethylesters werden in 75%-iger Schwefelsäure (0.33-0.36 M Lösung) unter Kühlung auf -5°C vorgelegt. Eine Lösung von 3.2 Äquivalenten Natriumnitrit in Wasser (0.92-1.00 M Lösung) wird so langsam zur Reaktionsmischung hinzuge tropft, dass die Temperatur der Reaktionsmischung nicht über 0°C steigt. Man lässt 45 min bei 0°C rühren. Danach werden 60-65 Äquivalente eisgekühlter 50%-iger Hypophosphorsäure ebenfalls so zur Reaktionsmischung getropft, dass die Temperatur nicht über 0°C steigt. Man lässt eine Stunde bei -5°C rühren, bevor die Reaktionsmischung über Nacht in den Kühlschrank gestellt wird. Die Reaktionsmischung wird mit Natriumhydrogencarbonat-Lösung und Essigsäureethylester verdünnt und portionsweise bis zur basischen Reaktion mit Natriumhydrogencarbonat versetzt. Die Aufarbeitung wird anhand der nachfolgenden Beispiele beschrieben.

25

Beispiel 9A

Thieno[2,3-b]pyridin-2-carbonsäuremethylester



5

Die Synthese erfolgt nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift; zur Aufarbeitung wird der entstandene Niederschlag abgesaugt und zweimal mit Wasser und dreimal mit Essigsäureethylester ausgewaschen. Die organische Phase des erhaltenen Filtrats wird abgetrennt, getrocknet und eingeeengt. Ausgehend von 0.22 g (1.07 mmol) 3-Aminothieno[2,3-b]pyridin-2-carbonsäuremethylester werden mit 0.24 g (3.41 mmol) Natriumnitrit 84 mg (41% d.Th.) des gewünschten Produktes erhalten.

10

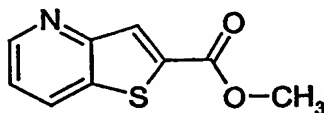
LC-MS (Methode A): $R_t = 3.34$ min.MS (ESIpos): $m/z = 194$ ($M+H$)⁺¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃): $\delta = 8.82$ -8.66 (m, 1H), 8.53-8.38 (m, 1H), 8.23 (s, 1H),

15

7.63-7.48 (m, 1H), 3.92 (s, 3H).

Beispiel 10A

Thieno[3,2-b]pyridin-2-carbonsäuremethylester



20

Die Synthese erfolgt nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift; zur Aufarbeitung wird der entstandene Niederschlag abgesaugt und mehrmals mit Wasser, Essigsäureethylester und THF ausgewaschen. Die organischen Phasen der erhaltenen Filtrate werden abgetrennt, die wässrige Phase mit Essigsäureethylester gewaschen und die vereinigten organischen Phasen werden getrocknet und eingeeengt. Das erhaltene Produkt wird mittels präparativer HPLC gereinigt. Ausgehend von 2.40 g (11.53

25

mmol) 3-Aminothieno[3,2-b]pyridin-2-carbonsäuremethylester werden mit 2.54 g (36.88 mmol) Natriumnitrit 0.12 g (5% d.Th.) des gewünschten Produktes erhalten.

LC-MS (Methode C): $R_t = 3.18$ min.

MS (ESIpos): $m/z = 194$ ($M+H$)⁺

5 ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): $\delta = 8.83-8.76$ (m, 1H), 8.63-8.56 (m, 1H), 8.21 (s, 1H), 7.58-7.50 (m, 1H), 3.93 (s, 3H).

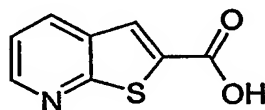
Allgemeine Arbeitsvorschrift für die Synthese von Thienopyridin-2-carbonsäuren:

10 Der entsprechende Thienopyridin-2-carbonsäuremethylester wird mit einer Mischung aus gleichen Teilen THF und 2 N Kaliumhydroxid-Lösung versetzt (0.22 M Lösung). Man lässt die Reaktionsmischung bei Raumtemperatur über Nacht rühren. Die Reaktionsmischung wird mit Wasser verdünnt, zweimal mit Essigsäureethylester gewaschen und mit konzentrierter Salzsäure sauer gestellt. Die Aufarbeitung wird anhand der nachfolgenden Beispiele beschrieben.

15

Beispiel 11A

Thieno[2,3-b]pyridin-2-carbonsäure



20

Die Synthese erfolgt nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift; zur Aufarbeitung wird die wässrige Phase zweimal mit Essigsäureethylester ausgeschüttelt, die vereinigten organischen Phasen werden mit gesättigter Natriumchlorid-Lösung gewaschen, getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Ausgehend von 84 mg (0.43 mmol) Thieno[2,3-b]pyridin-2-carbonsäuremethylester werden 49 mg (63% d.Th.) des gewünschten Produktes erhalten.

25

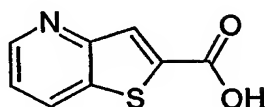
LC-MS (Methode C): $R_t = 2.46$ min.

MS (ESIpos): $m/z = 180$ ($M+H$)⁺

$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, CDCl_3): δ = 13.76 (br. s, 1H), 8.80-8.63 (m, 1H), 8.50-8.34 (m, 1H), 8.11 (s, 1H), 7.61-7.47 (m, 1H).

Beispiel 12A

5 Thieno[3,2-b]pyridin-2-carbonsäure



10 Die Synthese erfolgt nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift; zur Aufarbeitung wird der ausgefallene Feststoff abgesaugt, mit Wasser und Acetonitril gewaschen und im Vakuum getrocknet. Ausgehend von 115 mg (0.60 mmol) Thieno[3,2-b]pyridin-2-carbonsäuremethylester werden 77 mg (72% d.Th.) des gewünschten Produktes erhalten.

HPLC (Methode D): R_t = 2.08 min.

15 MS (ESIpos): m/z = 180 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, D_2O): δ = 8.63 (d, 1H), 8.39 (d, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.45 (dd, 1H).

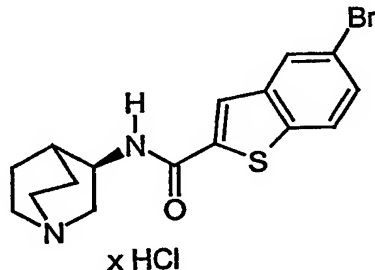
Ausführungsbeispiele:

Allgemeine Vorschrift zur Synthese der Ausführungsbeispiele 1-8:

1.5 eq. des entsprechenden enantiomeren Chinuklidinamin-Hydrochlorids werden
zusammen mit 1 eq. der Carbonsäure und 1.5 eq. HATU bei 0°C in DMF vorgelegt.
Nach Zugabe von 1.5 eq. N,N-Diisopropylethylamin wird 30 min. gerührt. Es
werden weitere 4 eq. N,N-Diisopropylethylamin zugegeben und bei RT über Nacht
nach-gerührt. Die Reinigung erfolgt chromatographisch.

Beispiel 1

N-[(3R)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-5-brom-1-benzothiophen-2-carboxamid-
Hydrochlorid



15

20

25

133.7 mg (0.52 mmol) 5-Brom-1-benzothiophen-2-carbonsäure, 155.4 mg (0.78 mmol) (R)-3-Aminochinuklidin-Dihydrochlorid, 296.7 mg (0.78 mmol) HATU, 369.8 mg (2.86 mmol) N,N-Diisopropylethylamin und 1.5 ml DMF werden gemäß der allgemeinen Arbeitsvorschrift umgesetzt. Das Reaktionsgemisch wird durch präparative HPLC gereinigt. Das Produkt wird in Acetonitril gelöst und mit einem Überschuß an 1 N HCl versetzt. Schließlich wird das Solvens entfernt. Es werden 175 mg (84% d.Th.) der Titelverbindung isoliert.

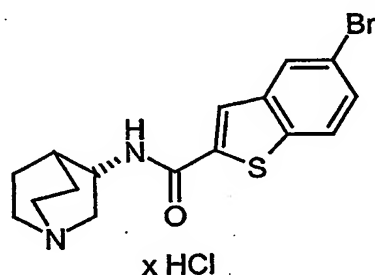
¹H-NMR (200.1 MHz, DMSO-d₆): δ = 9.44 (br. s, 1H), 8.95 (d, 1H), 8.30-8.10 (m, 2H), 8.03 (d, 1H), 7.60 (m, 1H), 4.38-4.20 (m, 1H), 3.80-3.55 (m, 1H), 3.42-3.05 (m, 5H), 2.25-2.00 (m, 2H), 1.98-1.62 (m, 3H)

LC-MS (Methode A): R_t = 2.63 min., MS (ESIpos): m/z = 365 (M+H)⁺ (freie Base).

Beispiel 2

N-[(3*S*)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-5-brom-1-benzothiophen-2-carboxamid-Hydrochlorid

5



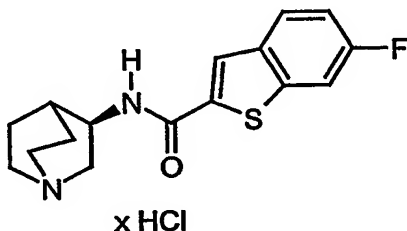
Die Versuchsdurchführung erfolgt in gleicher Weise und Dimension, wie in Beispiel 1 beschrieben, mit *S*-3-Aminochinuklidin-Dihydrochlorid. Es werden 174 mg (83% d.Th.) der Titelverbindung isoliert. Die analytischen Daten stimmen mit denen der enantiomeren Verbindung aus Beispiel 1 überein.

10

Beispiel 3

N-[(3*R*)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-6-fluor-1-benzothiophen-2-carboxamid-Hydrochlorid

15



102.1 mg (0.52 mmol) 6-Fluor-1-benzothiophen-2-carbonsäure, 155.4 mg (0.78 mmol) *R*-3-Aminochinuklidin-Dihydrochlorid, 296.7 mg (0.78 mmol) HATU, 369.8 mg (2.86 mmol) *N,N*-Diisopropylethylamin und 1.5 ml DMF werden gemäß der allgemeinen Arbeitsvorschrift umgesetzt. Das Reaktionsgemisch wird durch präparative HPLC gereinigt. Das Produkt wird in Acetonitril gelöst und mit einem

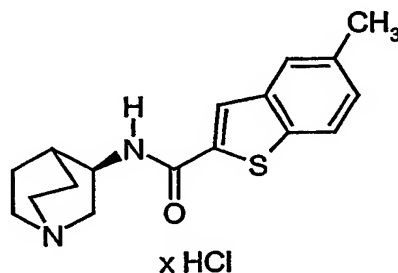
20

Überschuss an 1 N HCl versetzt. Schließlich wird das Solvens entfernt. Es werden 22 mg (14% d.Th.) der Titelverbindung isoliert.

LC-MS (Methode B): $R_t = 1.22$ min., MS (ESIpos): $m/z = 305$ ($M+H$)⁺ (freie Base).

5 Beispiel 4

N-[(3*R*)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-5-methyl-1-benzothiophen-2-carboxamid-Hydrochlorid



10

100.0 mg (0.52 mmol) 5-Methyl-1-benzothiophen-2-carbonsäure, 155.4 mg (0.78 mmol) *R*-3-Aminochinuklidin-Dihydrochlorid, 296.7 mg (0.78 mmol) HATU, 369.8 mg (2.86 mmol) *N,N*-Diisopropylethylamin und 1.5 ml DMF werden gemäß der allgemeinen Arbeitsvorschrift umgesetzt. Das Reaktionsgemisch wird durch präparative HPLC gereinigt. Das Produkt wird in THF gelöst und mit einem Überschuss an 1 N HCl versetzt. Schließlich wird das Solvens entfernt. Es werden 57 mg (36% d.Th.) der Titelverbindung isoliert.

15

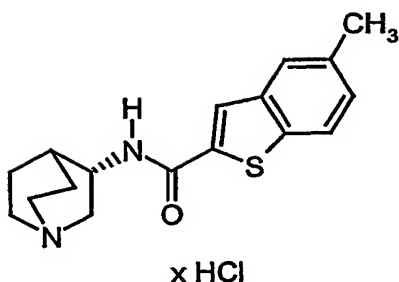
MS (ESIpos): $m/z = 301$ ($M+H$)⁺ (freie Base)

LC-MS (Methode A): $R_t = 2.50$ min., MS (ESIpos): $m/z = 301$ ($M+H$)⁺ (freie Base).

20

Beispiel 5

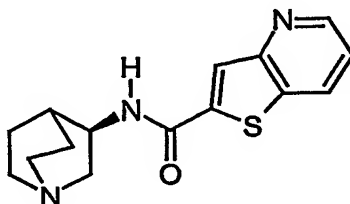
N-[(3*S*)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-5-methyl-1-benzothiophen-2-carboxamid-Hydrochlorid



Die Versuchsdurchführung erfolgt in gleicher Weise und Dimension, wie in Beispiel 4 beschrieben, mit *S*-3-Aminochinuklidin-Dihydrochlorid. Es werden 117 mg (75% d.Th.) der Titelverbindung isoliert. Die analytischen Daten stimmen mit denen der enantiomeren Verbindung aus Beispiel 4 überein.

Beispiel 6

N-[(3*R*)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]thieno[3,2-*b*]pyridin-2-carboxamid



35 mg (0.20 mmol) Thieno[3,2-*b*]pyridin-2-carbonsäure, 58.3 mg (0.29 mmol) *R*-3-Aminochinuklidin-Dihydrochlorid, 111.4 mg (0.29 mmol) HATU, 138.8 mg (1.07 mmol) *N,N*-Diisopropylethylamin und 1.5 ml DMF werden gemäß der allgemeinen Arbeitsvorschrift umgesetzt. Das Reaktionsgemisch wird durch präparative HPLC gereinigt und anschließend über Kieselgel 60 (Laufmittel: Dichlormethan / Methanol / Ammoniak 90:9:1) feingereinigt. Es werden 44 mg (78 % d.Th.) der Titelverbindung isoliert.

¹H-NMR (400.1 MHz, DMSO-*d*₆): δ = 8.74 (d, 1H), 8.69 (d, 1H), 8.51 (d, 1H), 8.41 (s, 1H), 7.45 (dd, 1H), 4.02-3.92 (m, 1H), 3.55-3.38 (m, 1H), 2.95-2.85 (m, 1H), 2.78-2.63 (m, 4H), 1.95-1.80 (m, 2H), 1.68-1.52 (m, 2H), 1.40-1.30 (m, 1H)

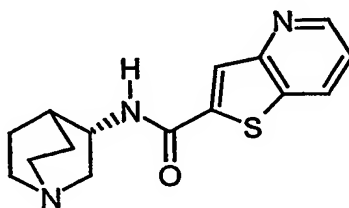
MS (ESIpos): *m/z* = 288 (M+H)⁺ (freie Base)

LC-MS (Methode A): $R_t = 0.39$ min., MS (ESIpos): $m/z = 288$ ($M+H$)⁺ (freie Base).

Beispiel 7

N-[(3*S*)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]thieno[3,2-*b*]pyridin-2-carboxamid

5



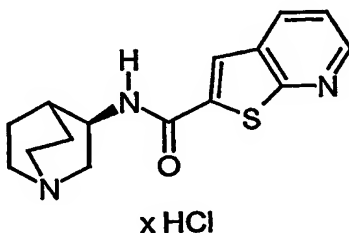
Die Versuchsdurchführung erfolgt in gleicher Weise und Dimension, wie in Beispiel 6 beschrieben, mit *S*-3-Aminochinuklidin-Dihydrochlorid. Es werden 38 mg (68 % d.Th.) der Titelverbindung isoliert. Die analytischen Daten stimmen mit denen der enantiomeren Verbindung aus Beispiel 6 überein.

10

Beispiel 8

N-[(3*R*)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]thieno[2,3-*b*]pyridin-2-carboxamid-Hydrochlorid

15



20

45.0 mg (0.25 mmol) Thieno[2,3-*b*]pyridin-2-carbonsäure, 75.0 mg (0.38 mmol) *R*-3-Aminochinuklidin-Dihydrochlorid, 143.2 mg (0.38 mmol) HATU, 178.5 mg (1.38 mmol) *N,N*-Diisopropylethylamin und 1.5 ml DMF werden gemäß der allgemeinen Arbeitsvorschrift umgesetzt. Das Reaktionsgemisch wird durch präparative HPLC gereinigt. Es werden 37 mg (51 % d.Th.) der Titelverbindung isoliert.

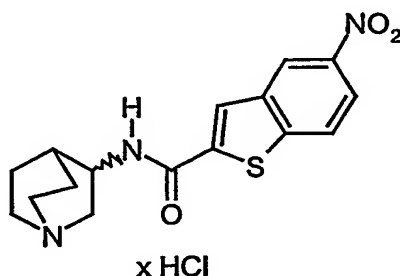
$^1\text{H-NMR}$ (200.1 MHz, DMSO-d_6): δ = 9.49 (br. s, 1H), 8.93 (d, 1H), 8.67 (dd, 1H), 8.42 (dd, 1H), 8.19 (s, 1H), 7.52 (dd, 1H), 4.38-4.20 (m, 1H), 3.80-3.55 (m, 1H), 3.42-3.05 (m, 5H), 2.25-2.00 (m, 2H), 1.98-1.62 (m, 3H)

MS (ESIpos): m/z = 288 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ (freie Base)

5 LC-MS (Methode A): R_t = 0.37 min., MS (ESIpos): m/z = 288 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ (freie Base).

Beispiel 9

rac-N-(1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl)-5-nitro-1-benzothiophen-2-carboxamid-Hydrochlorid



10 Zu einer Lösung von 180 mg (0.81 mmol) 5-Nitrothiophen-2-carbonsäure und Diisopropylethylamin (0.8 ml) in 4 ml DMF werden bei RT zunächst 244 mg (0.76 mmol) TBUTU und 104 mg (0.78 mmol) HOBt gegeben, anschließend werden 153 mg (0.77 mmol) 3-Aminochinuclidin-Dihydrochlorid zugegeben. Das Gemisch wird 4 h bei RT gerührt. Zur Aufarbeitung wird eingengt und in einer Mischung aus Chloroform und überschüssiger wässriger Natronlauge aufgenommen. Die Phasen werden getrennt und die wässrige Phase mehrmals mit Chloroform nachextrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Natriumsulfat getrocknet, eingengt und das Rohprodukt an Kieselgel chromatographiert (Laufmittel: Chloroform / Methanol / konz. Ammoniak 100:5:0.5 \rightarrow 100:20:2). Das erhaltene Produkt wird in THF aufgenommen, mit überschüssigem HCl in Diethylether versetzt, eingengt und am Hochvakuum getrocknet. Man erhält 136 mg (47 % d.Th.) des Hydrochlorids.

15

20

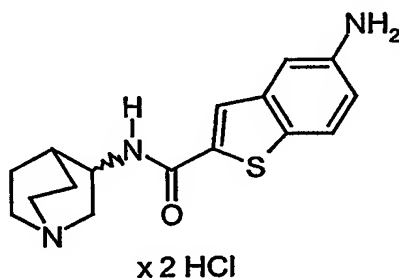
$^1\text{H-NMR}$ (200.1 MHz, DMSO-d_6): δ = 10.20 (br. s, 1H), 9.32 (d, 1H), 8.90 (d, 1H), 8.55 (s, 1H), 8.40-8.20 (m, 2H), 4.40-4.35 (m, 1H), 3.75-3.60 (m, 1H), 3.42-3.15 (m, 4H), 2.28-2.05 (m, 2H), 2.00-1.65 (m, 3H)

MS (ESIpos): m/z = 332 ($\text{M}+\text{H}$)⁺ (freie Base).

5

Beispiel 10

rac-N-(1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl)-5-amino-1-benzothiophen-2-carboxamid-Dihydrochlorid



10

129 mg (0.35 mmol) *rac-N*-(1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl)-5-nitro-1-benzothiophen-2-carboxamid-Hydrochlorid werden in einer Mischung aus 5 ml Essigsäure und 3 ml Wasser gelöst. Es werden 114.7 mg (1.75 mmol) Zink zugegeben und 5 h bei RT nachgerührt. Das Reaktionsgemisch wird über Kieselgur filtriert, vom Lösungsmittel befreit und in Dichlormethan aufgenommen. Die resultierende Lösung wird mit 1 N Natronlauge gewaschen. Die organische Phase wird über Natriumsulfat getrocknet und anschließend im Vakuum vom Solvens befreit. Der resultierende Feststoff wird in wenig THF gelöst und mit einem Überschuss an 1 N HCl in Diethylether versetzt. Schließlich wird das THF abdestilliert. Es werden 103 mg (80 % d.Th.) der Titelverbindung isoliert.

15

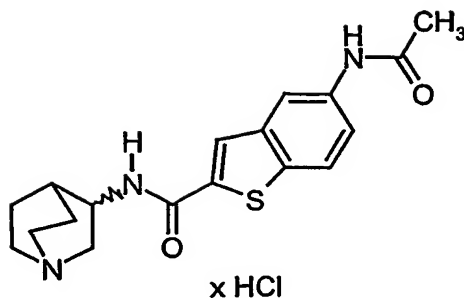
20

LC-MS (Methode A): R_t = 0.36 min., MS (ESIpos): m/z = 302 ($\text{M}+\text{H}$)⁺ (freie Base).

Beispiel 11

25

rac-N-(1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl)-5-acetylamino-1-benzothiophen-2-carboxamid-Hydrochlorid



5

41.0 mg (0.12 mmol) *rac*-N-(1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl)-5-amino-1-benzo-thiophen-2-carboxamid-Dihydrochlorid werden zusammen mit 36.8 mg (0.36 mmol) Triethylamin in 1.5 ml DMF gelöst. Bei 0°C werden 14.3 mg (0.18 mmol) Acetylchlorid zugegeben und über Nacht bei RT nachgerührt. Das Reaktionsgemisch wird durch präparative HPLC gereinigt. Es werden 29 mg (63 % d.Th.) der Titelverbindung isoliert.

10

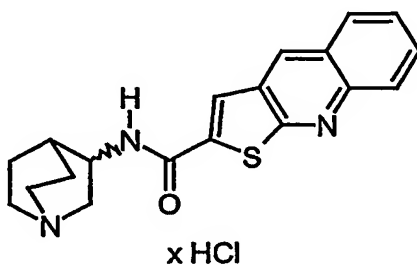
¹H-NMR (400.1 MHz, DMSO-d₆): δ = 10.55 (br. s, 1H), 10.25 (s, 1H), 9.20 (d, 1H), 8.40 (s, 1H), 8.30 (s, 1H), 7.90 (d, 1H), 7.56 (m, 1H), 4.38-4.25 (m, 1H), 3.65-3.55 (m, 1H), 3.50-3.35 (m, 2H), 3.25-3.10 (m, 3H), 2.22-2.10 (m, 2H), 2.07 (s, 3H), 1.95-1.80 (m, 2H), 1.80-1.70 (m, 1H)

LC-MS (Methode A): R_t = 1.22 min., MS (ESIpos): m/z = 344 (M+H)⁺ (freie Base).

15

Beispiel 12

N-(1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl)thieno[2,3-b]chinolin-2-carboxamid-Hydrochlorid



20

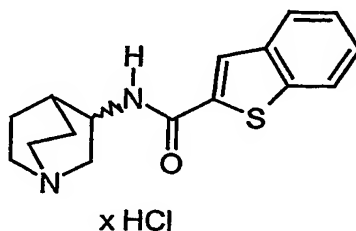
Analog der Vorschrift für Beispiel 9 werden ausgehend von 242 mg (1.05 mmol) Thieno[2,3-b]chinolin-2-carbonsäure [Lit.: B. Bhat et al., *Synthesis*, 673ff. (1984)] insgesamt 314 mg (83 % d.Th.) der Titelverbindung als farbloser Feststoff erhalten.

¹H-NMR (300.1 MHz, DMSO-d₆): δ = 10.50 (br. s, 1H), 9.45 (d, 1H), 9.02 (s, 1H), 8.58 (s, 1H), 8.22 (d, 1H), 8.10 (d, 1H), 7.86 (m, 1H), 7.66 (m, 1H), 3.72-3.58 (m, 2H), 3.50-3.40 (m, 2H), 3.30-3.15 (m, 3H), 2.28-2.15 (m, 2H), 1.98-1.86 (m, 2H), 1.82-1.70 (m, 1H), 1.80-1.70 (m, 1H)

MS (ESIpos): m/z = 338 (M+H)⁺ (freie Base).

Beispiel 13

N-(1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl)benzothiophen-2-carboxamid-Hydrochlorid



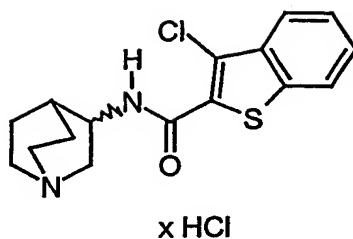
Analog der Vorschrift für Beispiel 9 werden ausgehend von 326 mg (1.83 mmol) Benzothiophen-2-carbonsäure insgesamt 332 mg (56 % d.Th.) der Titelverbindung als farbloser Feststoff erhalten.

¹H-NMR (300 MHz, CD₃OD): δ = 8.1 (s, 1H), 7.90 (m, 2H), 7.40 (m, 2H), 4.45 (m, 1H), 3.80 (m, 1H), 3.55-3.20 (m, 5H), 2.4-2.20 (m, 2H), 2.10 (m, 2H), 1.95 (m, 1H)

MS (ESIpos): m/z = 287 (M+H)⁺ (freie Base).

Beispiel 14

N-(1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl)-3-chlor-1-benzothiophen-2-carboxamid-Hydrochlorid

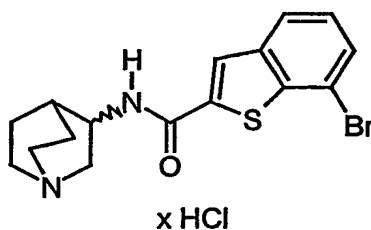


Analog der Vorschrift für Beispiel 9 werden ausgehend von 122 mg (0.57 mmol) 3-Chlorbenzothiophen-2-carbonsäure insgesamt 26 mg (13 % d.Th.) der Titelverbindung als farbloser Feststoff erhalten.

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CD_3OD): δ = 8.00 (m, 2H), 7.60 (m, 2H), 4.55 (m, 1H), 3.95 (m, 1H), 3.55-3.20 (m, 5H), 2.50 (m, 1H), 2.35 (m, 1H), 2.15 (m, 2H), 2.05 (m, 1H)
 MS (ESIpos): m/z = 321 ($\text{M}+\text{H}$)⁺ (freie Base).

10 Beispiel 15

N-(1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl)-7-brom-1-benzothiophen-2-carboxamid-Hydrochlorid



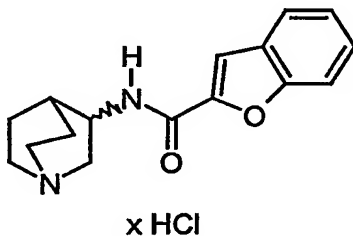
Analog der Vorschrift für Beispiel 9 werden ausgehend von 271 mg (1.05 mmol) 3-Chlorbenzothiophen-2-carbonsäure insgesamt 121 mg (29 % d.Th.) der Titelverbindung als farbloser Feststoff erhalten.

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CD_3OD): δ = 8.25 (s, 1H), 7.90 (d, 1H), 7.65 (d, 1H), 7.40 (dd, 1H), 4.45 (m, 1H), 3.85 (m, 1H), 3.55-3.30 (m, 5H), 2.40 (m, 1H), 2.35 (m, 1H), 2.10 (m, 2H), 2.00 (m, 1H)

MS (ESIpos): m/z = 365 ($\text{M}+\text{H}$)⁺ (freie Base).

Beispiel 16

N-(1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl)benzofuran-2-carboxamid-Hydrochlorid



5

Analog der Vorschrift für Beispiel 9 werden ausgehend von 165 mg (0.91 mmol) Benzofuran-2-carbonsäure insgesamt 218 mg (78 % d.Th.) der Titelverbindung als farbloser Feststoff erhalten.

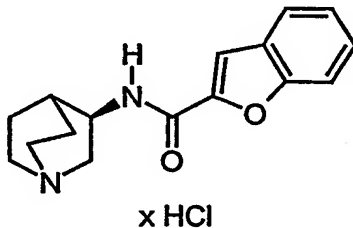
¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 11.50 (s, 1H), 8.6 (d, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.60 (d, 1H), 7.55 (d, 1H), 7.35 (dd, 1H), 7.20 (dd, 1H), 4.65 (m, 1H), 4.25 (m, 1H), 4.05 (m, 1H), 3.55 (m, 1H), 3.40-3.20 (m, 3H), 2.40 (m, 1H), 2.25-2.00 (m, 2H), 1.95-1.75 (m, 2H)

MS (ESIpos): *m/z* = 271 (M+H)⁺ (freie Base).

15

Beispiel 17

N-[(3R)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]benzofuran-2-carboxamid-Hydrochlorid



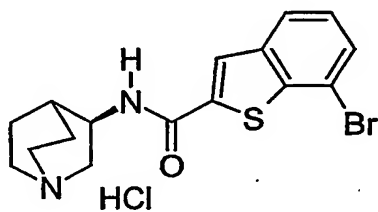
20

Analog der Vorschrift für Beispiel 16 wird durch entsprechende Umsetzung mit 3R-Aminochinuclidin-Dihydrochlorid das entsprechende enantiomerenreine Produkt erhalten. Die analytischen Daten entsprechen denjenigen von Beispiel 16.

Beispiel 18

N-[(3R)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-8-brombenzothiophen-2-carboxamid-
Hydrochlorid

5

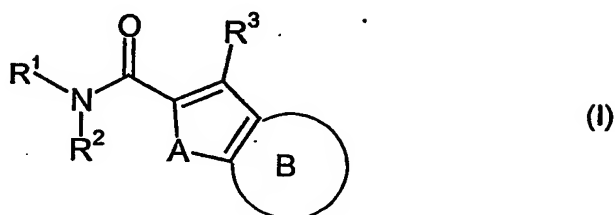


Analog der Vorschrift für Beispiel 15 wird durch entsprechende Umsetzung mit 3R-Aminochinuclidin-Dihydrochlorid das entsprechende enantiomerenreine Produkt erhalten. Die analytischen Daten entsprechen denjenigen von Beispiel 15.

10

Patentansprüche

1. Verbindungen der allgemeinen Formel (I),



in welcher

R^1 für 1-Aza-bicyclo[2.2.2]oct-3-yl steht,

R^2 für Wasserstoff oder (C_1-C_6) -Alkyl steht,

R^3 für Wasserstoff, Halogen oder (C_1-C_6) -Alkyl steht,

A für O oder S steht,

und

der Ring B für Benzo, Pyrido, Pyrimido, Pyridazo oder Pyridazino, die gegebenenfalls durch Reste ausgewählt aus der Gruppe Wasserstoff, Halogen, Formyl, Carbamoyl, Cyano, Trifluormethyl, Trifluormethoxy, Nitro, Amino, Formamido, Acetamido, (C_1-C_6) -Alkyl, (C_1-C_6) -Alkoxy, (C_1-C_6) -Alkylthio und Benzo substituiert sind, steht,

und deren Salze, Solvate und Solvate der Salze.

2. Verbindungen nach Anspruch 1, wobei

R^1 für (3R)-1-Aza-bicyclo[2.2.2]oct-3-yl steht,

und R^2 , R^3 , A und der Ring B die oben angegebene Bedeutung haben.

5 3. Verbindungen nach Anspruch 1, wobei

R^1 für (3*R*)-1-Aza-bicyclo[2.2.2]oct-3-yl steht,

R^2 und R^3 für Wasserstoff stehen,

A für S steht,

und

15 der Ring B für Benzo oder Pyrido steht, wobei Benzo und Pyrido gegebenfalls durch 1 bis 3 Reste ausgewählt aus der Gruppe Wasserstoff, Halogen, Cyano, Trifluormethyl, Trifluormethoxy, Nitro, Amino, Formamido, Acetamido und (C_1 - C_4)-Alkyl substituiert sind.

20 4. Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel (I) nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass man

Verbindungen der allgemeinen Formel (II),

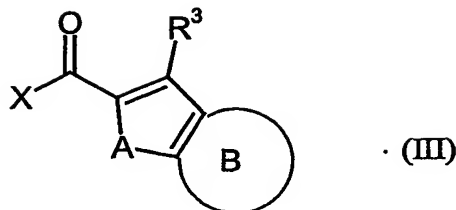
25



in welcher R^1 und R^2 die in Anspruch 1 genannte Bedeutung haben,

mit einer Verbindung der allgemeinen Formel (III),

30



in welcher

R^3 , A und der Ring B die in Anspruch 1 genannte Bedeutung haben, und

X für Hydroxy oder eine geeignete Abgangsgruppe steht,

in einem inerten Lösungsmittel gegebenenfalls in Gegenwart eines Kondensationsmittels und gegebenenfalls in Gegenwart einer Base umgesetzt.

5. Verbindungen nach einem der Ansprüche 1 bis 3 zur Behandlung und/oder Prophylaxe von Krankheiten.
6. Arzneimittel enthaltend mindestens eine der Verbindungen nach einem der Ansprüche 1 bis 3 in Zusammenmischung mit mindestens einem pharmazeutisch verträglichen, im wesentlichen nichtgiftigen Träger oder Exzipienten.
7. Verwendung von Verbindungen nach einem der Ansprüche 1 bis 3 zur Herstellung eines Arzneimittels zur Verbesserung der Wahrnehmung, Konzentrationsleistung, Lernleistung und/oder Gedächtnisleistung.
8. Verwendung von Verbindungen nach einem der Ansprüche 1 bis 3 zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung und/oder Prophylaxe von Störungen der Wahrnehmung, Konzentrationsleistung, Lernleistung und/oder Gedächtnisleistung.

9. Arzneimittel nach Anspruch 6 zur Behandlung und/oder Prophylaxe von Störungen der Wahrnehmung, Konzentrationsleistung, Lernleistung und/oder Gedächtnisleistung.

2-Heteroarylcarbonsäureamide

Z u s a m m e n f a s s u n g

Die Erfindung betrifft neue 2-Heteroarylcarbonsäureamide, Verfahren zu ihrer Herstellung sowie ihre Verwendung zur Herstellung von Arzneimitteln zur Behandlung und/oder Prophylaxe von Krankheiten und zur Verbesserung der Wahrnehmung, Konzentrationsleistung, Lernleistung und/oder Gedächtnisleistung.